

## \* NOTICES \*

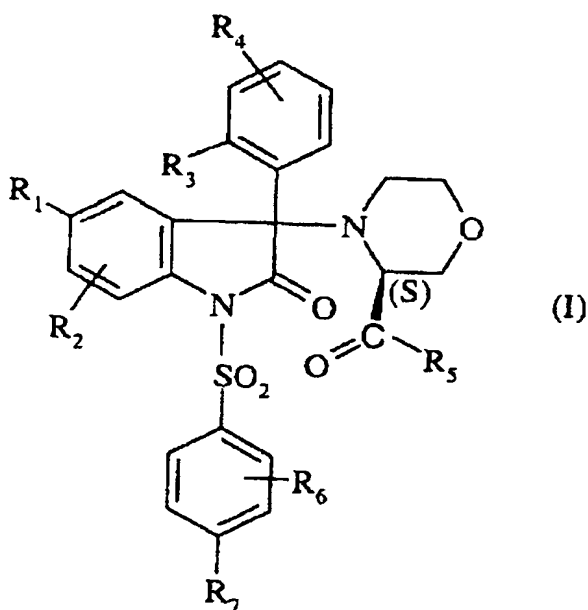
JPO and NCIP are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

## CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Formula: [Formula 1]



- R1 expresses a halogen atom, alkyl (C1-C4), an alkoxy (C1-C4) \*\* trifluoromethyl radical, or a trifluoro methoxy group among [type.;
  - In R2, a hydrogen atom, a halogen atom, alkyl (C1-C4), and alkoxy (C1-C4) \*\*\*\* express a trifluoromethyl radical.;
  - Or R2 is in the 6th place of an Indore-2-ON ring, and R1 and R2 become together, and they express a divalent trimethylene radical.;
  - In R3, a halogen atom, the hydroxyl, alkyl (C1-C2), and alkoxy (C1-C2) \*\*\*\* express a trifluoro methoxy group.;
  - R4 expresses a hydrogen atom, a halogen atom, alkyl (C1-C2), or (C1-C2) ARUKOKISHI.;
  - Or R4 is in the 3rd place of phenyl, and R3 and R4 become together, and they express a methylene dioxy radical.;
  - R5 expresses an ethylamino radical, a dimethylamino radical, an azetidine-1-IRU radical, or (C1-C2) ARUKOKISHI.;
  - R6 expresses ARUKOKISHI (C1-C4).;
  - R7 expresses ARUKOKISHI (C1-C4).;
- The carbon atom which has COR5 substituent is] which is (S) arrangement.
- \*\*\*\*\* and its solvate, and/or a hydrate.

[Claim 2] The compound according to claim 1 with which the carbon atom of the 3rd place of Indore-2-ON has either (R) arrangement or (S) arrangement with the gestalt of a pure isomer optically.

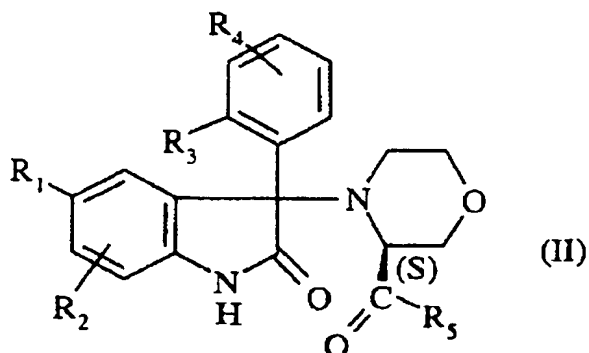
[Claim 3] The compound of the gestalt of a levorotatory isomer according to claim 2.

[Claim 4] The (3S)-4-[5-chloro-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-N and N-dimethyl morpholine-3-carboxamide, a levorotatory isomer, its solvate, and/or its hydrate.

[Claim 5] The (3S)-4-[6-chloro-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-5-methyl-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-N and N-dimethyl morpholine-3-carboxamide, a levorotatory isomer, its solvate, and/or its hydrate.

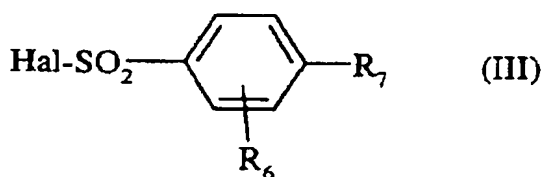
[Claim 6] The (3S)-4-[5-chloro-1-[(2, 4-dimethoxy phenyl) sulfonyl]-3-(2-methoxyphenyl)-6-methyl-2-oxo--2 and 3-dihydro-1H-Indore-3-IRU]-N and N-dimethyl morpholine-3-carboxamide, a levorotatory isomer, its solvate, and/or its hydrate.

[Claim 7] Formula: [Formula 2]



[The inside of a formula, and R1, R2, R3, R4 and R5 are as the compound of the formula (I) of claim 1 being defined.]

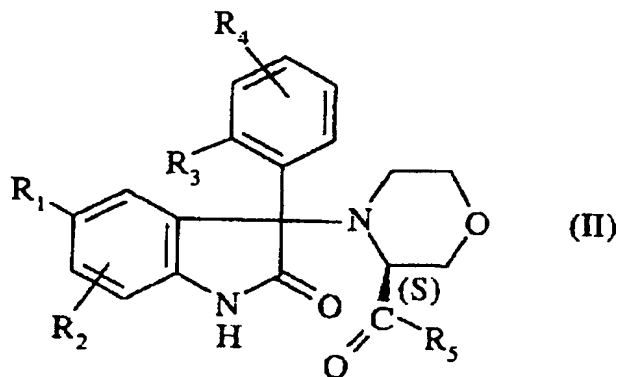
The bottom of the existence which is a base about \*\*\*\*\*, a formula: [Formula 3]



[R6 and R7 are as the compound of the formula (I) of claim 1 being defined among a formula, and Hal expresses a halogen atom.]

The manufacture approach of the compounds of the formula (I) according to claim 1 characterized by making it react with a \*\* halogenide, those solvates, and/or a hydrate.

[Claim 8] The formula of the gestalt of the mixture of an isomer or a diastereoisomer pure on an optical target: [Formula 4]



- R1 expresses a halogen atom, alkyl (C1-C4), an alkoxy (C1-C4) \*\* trifluoromethyl radical, or a trifluoro methoxy group among [type,;

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-523354

(P2003-523354A)

(43) 公表日 平成15年8月5日 (2003.8.5)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テラコード (参考)
C 0 7 D 413/04		C 0 7 D 413/04	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/5377		A 6 1 K 31/5377	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
	1/04	1/04	
	1/08	1/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 48 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2001-560993(P2001-560993)  
 (86) (22) 出願日 平成13年1月24日 (2001.1.24)  
 (85) 翻訳文提出日 平成14年7月23日 (2002.7.23)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR 01/00228  
 (87) 国際公開番号 WO 01/055134  
 (87) 国際公開日 平成13年8月2日 (2001.8.2)  
 (31) 優先権主張番号 00/00958  
 (32) 優先日 平成12年1月25日 (2000.1.25)  
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

(71) 出願人 サノフィーサンテラボ  
 SANOFI-SYNTHELABO  
 フランス75013パリ、アヴェニュー・ドゥ・フ  
 ランス 174番  
 (72) 発明者 ショエント、ブルノ  
 フランス、エフ-67000 ストラブール、  
 リュ デゼルテ、21  
 (72) 発明者 セラディールール ガル、クラウディヌ  
 フランス、エフ-31750 エスカルゲン、  
 アヴェニュー デ トロバドア、45  
 (74) 代理人 弁理士 野河 信太郎

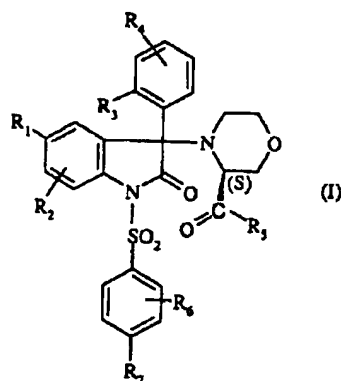
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体、それらの製法およびそれらを含む  
 有する医薬組成物

## (57) 【要約】

本発明は、アルギニン-バソプレッシン受容体のV<sub>1a</sub>受  
 容体またはV<sub>1b</sub>およびV<sub>1c</sub>の両方に対して親和性および選  
 択性を有する式 (I) ならびにそれらの溶媒和物および  
 /または水和物に関する。本発明はまた、それらの製  
 法、それらを製造するのに用いる式 (II) の中間体化合  
 物、それらを含む医薬組成物および医薬品を製造するた  
 めのそれらの使用に関する。

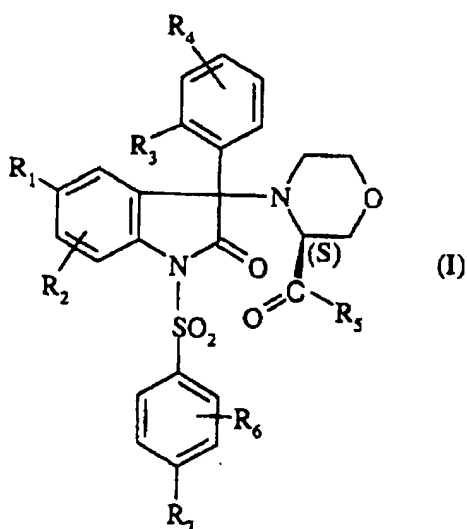
【化1】



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：

【化1】



【式中、

- $R_1$ は、ハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、トリフルオロメチル基またはトリフルオロメトキシ基を表す；
- $R_2$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシまたはトリフルオロメチル基を表す；
- または、 $R_2$ はインドール-2-オン環の6位にあり、 $R_1$ および $R_2$ は一緒になって2価トリメチレン基を表す；
- $R_3$ は、ハロゲン原子、ヒドロキシル、 $(C_1 \sim C_2)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシまたはトリフルオロメトキシ基を表す；
- $R_4$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $(C_1 \sim C_2)$ アルキルまたは $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシを表す；
- または、 $R_4$ は、フェニルの3位にあり、 $R_3$ および $R_4$ は一緒になってメチレンジオキシ基を表す；
- $R_5$ は、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基または $(C_1 \sim C_2)$ アルコキシを表す；

— R<sub>6</sub>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルコキシを表す；

— R<sub>7</sub>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルコキシを表す；

COR, 置換基を有する炭素原子は(S)配置である]

の化合物ならびにその溶媒和物および/または水和物。

【請求項2】 光学的に純粋な異性体の形態で、インドール-2-オンの3位の炭素原子が(R)配置または(S)配置のいずれかを有する請求項1に記載の化合物。

【請求項3】 左旋性異性体の形態の請求項2に記載の化合物。

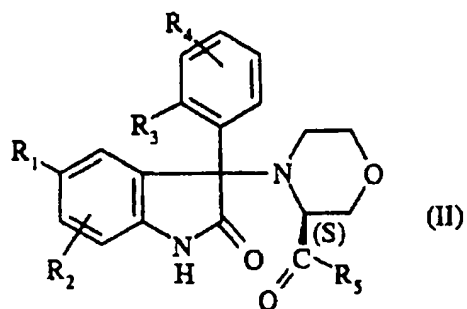
【請求項4】 (3S)-4-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体、その溶媒和物および/またはその水和物。

【請求項5】 (3S)-4-[6-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体、その溶媒和物および/またはその水和物。

【請求項6】 (3S)-4-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体、その溶媒和物および/またはその水和物。

【請求項7】 式：

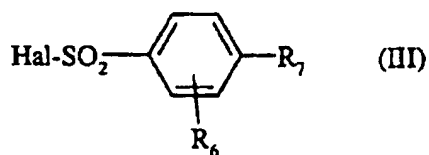
【化2】



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ は、請求項1の式(I)の化合物について定義されたとおりである]

の化合物を、塩基の存在下、式：

【化3】

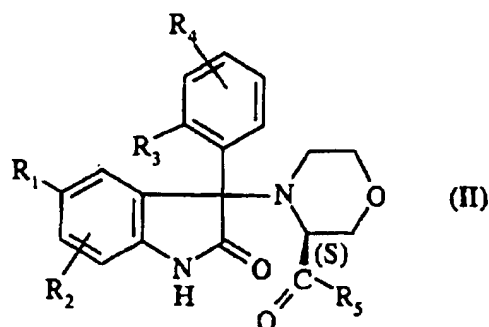


[式中、 $R_6$ および $R_7$ は、請求項1の式(I)の化合物について定義されたとおりであり、Halはハロゲン原子を表す]

のハロゲン化物と反応させることを特徴とする請求項1に記載の式(I)の化合物、それらの溶媒和物および／または水和物の製造方法。

【請求項8】 光学的に純粋な異性体またはジアステレオ異性体の混合物の形態の、式：

【化4】



[式中、

- R<sub>1</sub>は、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルコキシ、トリフルオロメチル基またはトリフルオロメトキシ基を表す；
- R<sub>2</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>) アルコキシまたはトリフルオロメチル基を表す；
- または、R<sub>2</sub>はインドール-2-オン環の6位にあり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒になって2価トリメチレン基を表す；
- R<sub>3</sub>は、ハロゲン原子、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>) アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>) アルコキシまたはトリフルオロメトキシ基を表す；
- R<sub>4</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>) アルキルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>) アルコキシを表す；
- または、R<sub>4</sub>は、フェニルの3位にあり、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は一緒になってメチレンジオキシ基を表す；
- R<sub>5</sub>は、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基または(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>) アルコキシを表す；]

の化合物および無機酸または有機酸との塩。

【請求項9】 有効成分として、請求項1~6のいずれか1つに記載の化合物、医薬的に許容されるその溶媒和物および／または水和物の1つからなる医薬組成物。

【請求項10】 アルギニンバソプレシンおよび／もしくはそのV<sub>1b</sub>受容体またはV<sub>1b</sub>およびV<sub>1a</sub>受容体の双方が関与する病状の治療を意図した医薬品の製

造に、請求項1～6のいずれか1つに記載の化合物、医薬的に許容されるその溶媒和物および／または水和物の使用。

【請求項11】 請求項1～6のいずれか1つに記載の化合物からなることを特徴とする医薬品。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明の主題は、新規な1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体、それらの製法およびそれらからなる医薬組成物である。

本発明の化合物は、アルギニンバソプレシン (AVP)  $V_{1b}$  受容体または  $V_{1a}$  および  $V_{1a}$  受容体の双方に対する親和性および選択性を示す。

AVPは、その抗利尿効果および動脈圧の調節効果で知られているホルモンである。それは、いくつかの種類の受容体： $V_1$  ( $V_{1a}$ 、 $V_{1b}$ ) または  $V_2$  を刺激する。これらの受容体は、特に肝臓、(冠状、腎、大脳の) 血管、血小板、腎臓、子宮、副腎、脾臓、中枢神経系または下垂体に位置する。したがって、AVPは心臓血管性、肝性、脾臓性、抗利尿性および血小板凝集の効果を発揮し、中枢神経系および末梢神経系ならびに子宮球体 (uterine sphere) に影響を及ぼす。

## 【0002】

種々の受容体の所在は、S. Jard ら、Vasopressin and oxytocin receptors: 概要、Progress in Endocrinology, H. Imura および K. Shizume 編集、Experta Medica、アムステルダム、1988、1183~1188、ならびに以下の記事：J. Lab. Clin. Med.、1989、114 (6)、617~632 および Pharmacol. Rev.、1991、43 (1)、73~108 に記載されている。

## 【0003】

さらに詳しくは、AVP  $V_{1a}$  受容体は、多数の末梢器官および脳に所在する。それらはラットやヒトでクローン化され、AVPの公知効果の大多数：血小板凝集；子宮収縮；血管収縮；アルドステロン、コルチゾール、CRF (副腎皮質刺激ホルモン放出因子) および副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌；肝グリコーゲン分解 (肝性糖原分解)、細胞増殖およびAVPの主な中枢効果 (低体温、記憶等) を調節する。

## 【0004】

$V_{1b}$  受容体は、ヒトを含む様々な動物種 (ラット、ブタ、ウシ、ヒツジ等) の腺下垂体ではじめに同定され (S. Jard ら、Mol. Pharmacol.、1986、30、171~177；Y. Arsenijevic ら、J. Endocrinol.、1994、141、383~391；J. Schwartz ら、E

ndocrinology, 1991, 129 (2), 1107~1109; Y. de Keyser ら., FEBS Letters, 1994, 356, 215~220)、A V Pによる副腎皮質刺激ホルモンの放出を刺激し、A C T Hの放出に対するC R Fの効果を高める (G.E. Gillies ら., Nature, 1982, 299, 355)。視床下部では、V<sub>1b</sub>受容体はまた、C R Fの放出を直に誘発し (Neuroendocrinology, 1994, 60, 503~508)、これらの様々な点において、ストレス状況にかかわる。

#### 【0005】

これらのV<sub>1b</sub>受容体は、ラット、ヒトおよびマウスでクローン化され (Y. de Keyser, FEBS Letters, 1994, 356, 215~220; T. Sugimoto ら., J. Biol. Chem., 1994, 269 (43), 27088~27092; M. Saito ら., Biochem. Biophys. Res. Commun., 1995, 212 (3), 751~757; S.J. Lolait ら., Neurobiology, 1996, 92, 6783~6787; M.A. Ventura ら., Journal of Molecular Endocrinology, 1999, 22, 251~260)、様々な研究 (インシトゥー・ハイブリッド形成法、P C R (ポリメラーゼ連鎖反応)、等)により、これらの受容体が、種々の中枢組織 (特に、脳、視床下部および腺下垂体) および末梢組織 (腎臓、脾臓、副腎、心臓、肺、腸、胃、肝臓、腸間膜、膀胱、胸腺、脾臓、子宮、網膜、甲状腺等) ならびにいくつかの腫瘍 (下垂体または肺腫瘍等) で偏在して存在することが明らかにされ、これら受容体の広範囲な生物学的および/または病理学的役割ならびに様々な病気への関与の可能性を示唆している。

#### 【0006】

例えば、ラットで、A V PがV<sub>1b</sub>受容体を介して、インスリンおよびグルカゴンの分泌を刺激することにより、膵臓内分泌を調節すること (B. Lee ら., Am. J. Physiol. 269 (Endocrinol. Metab. 32): E1095-E1100, 1995) またはA V Pの局所的産生の部位である髄-副腎におけるカテコールアミンの生産を調節すること (E. Grazzini ら., Endocrinology, 1996, 137(a), 3906-3914) が研究された。したがって、後者の組織において、A V Pは、A V Pを分泌するため、アンギオテンシン I I 受容体拮抗体および変換酵素抑制体に対して抵抗力があり、高血圧の原因であるカテコールアミンの持続的生産をもたらすいくつかの種類の副腎髄質褐色細胞腫において、受容体を介して非常に重要な役割を有する。副腎

皮質にはまた、糖質コルチコイドおよび電解質コルチコイド（アルドステロンおよびコルチゾール）の産生に関与する  $V_{1b}$  受容体が豊富である。（循環しているか、または局所的に合成される）A V Pは、これらの受容体を介して、アンギオテンシン I Iの産生に匹敵する効力を有するアルドステロンの製造をもたらすことができる（G. Guillon ら、*Endocrinology*, 1995, 136 (3), 1285~1295）。コルチゾールは、ストレスホルモンであるA C T Hの製造における強力な調節剤である。

#### 【0007】

最近の研究ではまた、副腎は、骨髄細胞により運搬される  $V_{1b}$  および／または  $V_{1a}$  受容体の活性化によりC R Fおよび／またはA C T Hを直接放出可能であることが示された（G. Mazzocchi ら、*Peptides*, 1997, 18(2), 191~195; E. Grazzini ら、*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, 84 (6), 2195~2203）。

#### 【0008】

$V_{1b}$  受容体はまた、下垂体腫瘍および気管支（小細胞肺癌またはS C L C）、膵臓、副腎および甲状腺癌であるA C T H分泌腫瘍の標識として考えられ、ある場合にクッシング症候群を生じる（J. Bertherat ら、*Eur. J. Endocrinol.*, 1996, 135, 173; G.A. Wittert ら、*Lancet*, 1990, 335, 991~994; G. Dickstein ら、*J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996, 81 (8), 2934~2941）。 $V_{1a}$  受容体は、それらの部分に対して、小細胞肺癌（S C L C）のより特定の標識である（P.J. Woll ら、*Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1989, 164 (1), 66~73）。したがって、本発明の化合物は、明白な診断手段であり、非常にはやい段階で、これら腫瘍の増殖および検出における新規な治療方法を提供する（放射性ラベリング；S P E C T（単一光子放射形コンピュータ断層撮影法）；P E Tスキャン（ポジトロン放射形断層撮影スキャン））。

#### 【0009】

胃および腸の  $V_{1b}$  受容体のメッセンジャーが豊富に存在することは、この受容体を介してコレシストキニン、ガストリンまたはセクリチンのような消化管ホルモンを放出することにおいて、A V Pの介入を示唆している（T. Sugimoto ら、*Molecular cloning and functional expression of  $V_{1b}$  receptor gene*, in N

eurohypophysis: Recent Progress of Vasopressin and Oxytocin Research; T. Saito, K. Kurokawa および S. Yoshida 編集, Elsevier Science, 1995, 409~413)。

#### 【0010】

1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体は、アルギニンバソプレシンおよび/またはオキシトシン受容体のリガンドとしていくつかの特許出願に開示されている。特許出願第WO93/15051号、欧州特許第636608号、欧州特許第636609号、特許出願第WO95/18105号、特許出願第WO97/15556号および特許出願第WO98/25901号が挙げられる。

現在までのところ、アルギニンバソプレシン $V_{1b}$ 受容体または $V_{1b}$ および $V_{1a}$ 受容体の双方に対して選択性および親和性を有する非ペプチド化合物は知られていない。

#### 【0011】

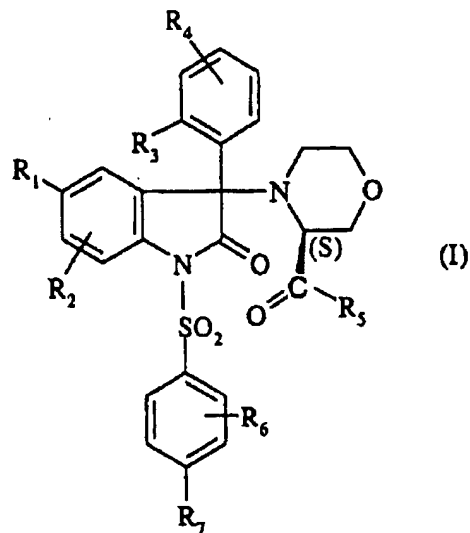
ここに、新規な1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン誘導体がアルギニンバソプレシン $V_{1b}$ 受容体または $V_{1b}$ および $V_{1a}$ 受容体の双方に対して親和性および選択性を示すことが見出された。

これらの化合物は、アルギニンバソプレシンおよび/または $V_{1b}$ 受容体もしくは $V_{1b}$ および $V_{1a}$ 受容体の双方が関与するいかなる病状の治療または予防で、特に、心臓血管系の症状、例えば中枢神経系の緊張亢進、例えばストレス、不安、憂鬱、強迫性障害または恐慌発作；腎臓系もしくは胃系の症状の治療または予防、小細胞肺癌、肥満、タイプII糖尿病、インスリン抵抗性、トリグリセリド過剰血症、アテローム性動脈硬化症、クッシング症候群の治療；またはストレスおよび慢性ストレス状態から生じるどんな病状の治療にも使用される医薬品の製造に用いることが可能である。

#### 【0012】

したがって、この観点の1つによれば、本発明の主題は、式：

【化5】



【0013】

〔式中、

- R<sub>1</sub>は、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ、トリフルオロメチル基またはトリフルオロメトキシ基を表す；
- R<sub>2</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシまたはトリフルオロメチル基を表す；
- または、R<sub>2</sub>はインドール-2-オン環の6位にあり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒になって2価トリメチレン基を表す；
- R<sub>3</sub>は、ハロゲン原子、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシまたはトリフルオロメトキシ基を表す；
- R<sub>4</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシを表す；
- または、R<sub>4</sub>は、フェニルの3位にあり、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は一緒になってメチレンジオキシ基を表す；
- R<sub>5</sub>は、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基または(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシを表す；
- R<sub>6</sub>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシを表す；
- R<sub>7</sub>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシを表す]

の化合物ならびにそれらの溶媒和物および／または水和物である。

【0014】

用語「ハロゲン原子」は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素原子を意味すると理解される。

用語「アルキル」または「アルコキシ」は、線状または分岐状アルキルまたはアルコキシ基をそれぞれ意味すると理解される。

式(I)の化合物は、少なくとも2つの不斉炭素原子からなり、COR<sub>3</sub>置換基を有する炭素原子は(S)配置である。式(I)の化合物の光学的に純粋な異性体およびあらゆる割合のそれらの混合物は、本発明の一部を形成する。

【0015】

本発明によれば、式(I)：

[式中、

- R<sub>1</sub>は、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、トリフルオロメチル基またはトリフルオロメトキシ基を表す；
- R<sub>2</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシまたはトリフルオロメチル基を表す；
- または、R<sub>2</sub>は、インドール-2-オン環の6位にあり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒になって2価トリメチレン基を表す；
- R<sub>3</sub>は、ハロゲン原子、ヒドロキシルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシを表す；
- R<sub>4</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシを表す；
- または、R<sub>4</sub>は、フェニルの3位にあり、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は一緒になってメチレンジオキシ基を表す；
- R<sub>5</sub>は、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基または(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシを表す；
- R<sub>6</sub>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシを表す；
- R<sub>7</sub>は、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシを表す]

の化合物ならびにそれらの溶媒和物および／または水和物が好ましい。

## 【0016】

本発明によれば、 $R_1$ が塩素原子、メチル基またはトリフルオロメトキシ基を表す式(I)の化合物が好ましい。

本発明によれば、 $R_2$ が水素原子を表し、またはインドール-2-オンの6位にあり、ならびに塩素原子、メチル基、メトキシ基またはトリフルオロメチル基を表す式(I)の化合物が好ましい。

本発明によれば、 $R_3$ が塩素原子またはメトキシ基を表す式(I)の化合物が好ましい。

## 【0017】

本発明によれば、 $R_4$ が水素原子を表し、またはフェニルの3位にあり、ならびにメトキシ基を表す式(I)の化合物が好ましい。

本発明によれば、 $R_5$ がジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基またはメトキシ基を表す式(I)の化合物が好ましい。

本発明によれば、 $R_6$ がフェニルの2の位置にあり、メトキシ基を表す式(I)の化合物が好ましい。

本発明によれば、 $R_7$ がメトキシ基を表す式(I)の化合物が好ましい。

## 【0018】

より詳しくは、式(I)：

[式中、

- $R_1$ は、塩素原子またはメチル基を表す；
- $R_2$ は、水素原子を表し、またはインドール-2-オンの6位にあり、塩素原子またはメチル基を表す；
- $R_3$ は、メトキシ基を表す；
- $R_4$ は、水素原子を表す；
- $R_5$ は、ジメチルアミノ基を表す；
- $R_6$ は、フェニルの2の位置にあり、メトキシ基を表す；
- $R_7$ は、メトキシ基を表す]

の化合物ならびにそれらの溶媒和物および／または水和物が好ましい。

## 【0019】

本発明によれば、光学的に純粋な異性体の形態である式(I)の化合物が好ましく、インドール-2-オンの3位の炭素原子は(R)配置または(S)配置のいずれかを有する。

特に、式(I)の化合物の左旋性異性体が最も好ましい。

【0020】

以下の化合物：

— (3S) — 4 — [5-クロロ-1 — [(2, 4-ジメトキシフェニル) — スルホニル] — 3 — (2-メトキシフェニル) — 2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — N, N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S) — 4 — [6-クロロ-1 — [(2, 4-ジメトキシフェニル) — スルホニル] — 3 — (2-メトキシフェニル) — 5-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — N, N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

— (3S) — 4 — [5-クロロ-1 — [(2, 4-ジメトキシフェニル) — スルホニル] — 3 — (2-メトキシフェニル) — 6-メチル-2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル] — N, N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体；

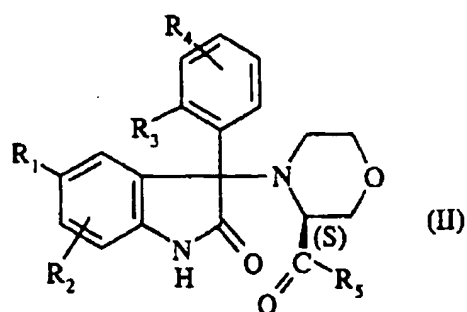
ならびにそれらの溶媒和物および／または水和物が特に好ましい。

【0021】

別の観点によれば、本発明の主題は、

化合物の式：

【化6】

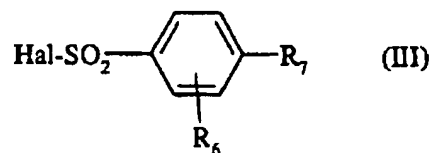


[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $R_5$ は、式(I)の化合物について定義され  
るとおりである]

の化合物を、塩基の存在下、式：

【0022】

【化7】



[式中、 $R_6$ および $R_7$ は、式(I)について定義されるとおりであり、Halは  
ハロゲン原子を表す]

のハロゲン化物と反応させることを特徴とする式(I)の化合物、それらの溶媒  
和物および／または水和物の製造方法である。

【0023】

反応は、金属水素化物、例えば水素化ナトリウムまたはアルカリ金属アルコキ  
シド、例えばカリウム tert-ブトキシドのような強い塩基の存在下、N,  
N-ジメチルホルムアミドまたはテトラヒドロフランのような無水溶媒中、 $-70^{\circ}\text{C}$ ~ $+60^{\circ}\text{C}$ の温度で行われる。反応を、 $\text{Hal}=\text{Cl}$ である式(III)の  
化合物を用いて行うのが好ましい。

【0024】

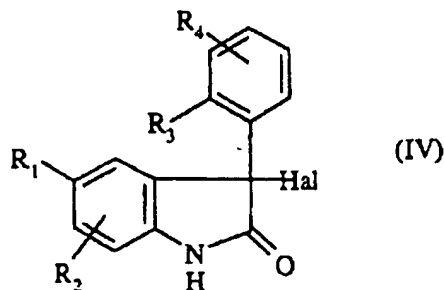
続いて、このように得られた式(I)の化合物は、反応混合物から分離し、従  
来の方法、例えば、結晶化またはクロマトグラフィーによって精製することがで

きる。

【0025】

式(II)の化合物は、式：

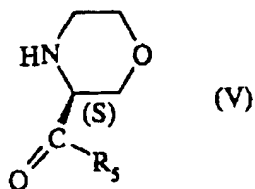
【化8】



〔式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、式(I)の化合物について定義されるとおりであり、Halはハロゲン原子、好ましくは、塩素または臭素を表す〕

の3-ハロ-1, 3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン化合物を、式：

【化9】



〔式中、 $R_3$ は、式(I)の化合物について定義されるとおりである〕

の化合物と反応させることにより製造される。反応は、ジイソプロピルエチルアミンまたはトリエチルアミンのような塩基の存在下、ジクロロメタンもしくはテトラヒドロフランのような不活性溶媒またはこれらの溶媒の混合物中、室温から溶媒の還流温度の間の温度で行われる。

【0026】

式(III)の化合物は公知であり、または欧州特許第0469984B号および特許出願第WO95/18105号に開示されるような公知の方法で製造される。例えば、式(III)の化合物は、対応するベンゼンスルホン酸またはそ

これらの塩類、例えばナトリウムまたはカリウム塩をハロゲン化して製造することができる。反応は、オキシ塩化リン、塩化チオニル、三塩化リン、三臭化リンまたは五塩化リンのようなハロゲン剤の存在下、溶媒不在またはハロゲン化炭化水素もしくはN, N-ジメチルホルムアミドのような不活性溶媒中、 $-10^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ の温度で行われる。

【0027】

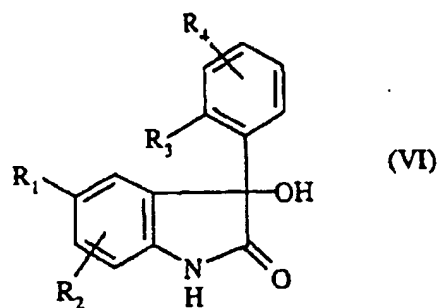
塩化2, 4-ジメトキシベンゼンスルホニルは、J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 2008に従って製造される。塩化3, 4-ジメトキシベンゼンスルホニルは市販で入手可能であり、または J. Med. Chem., 1977, 20 (10), 1235~1239に従って製造される。

式(IV)の化合物は公知であり、特許出願第WO 95/18105号に開示されるような公知の方法で製造される。

【0028】

例えば、式：

【化10】



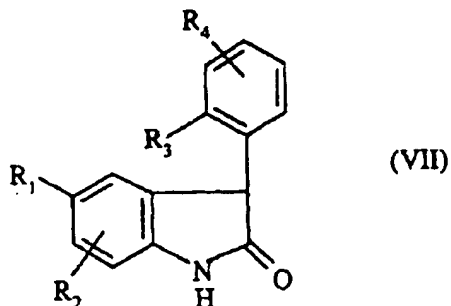
[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は、式(I)の化合物について定義されるとおりである]

の化合物をピリジンのような塩基の存在下、ジクロロメタンのような不活性溶媒中、 $0^{\circ}\text{C} \sim$ 周囲温度の温度で、塩化チオニルの作用により、 $\text{Hal} = \text{Cl}$ である式(IV)の化合物に変換する。

【0029】

式(IV)の化合物の製造の別の例によれば、式：

【化11】



[式中、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ および $R_4$ は式(I)の化合物について定義されるとおりである]

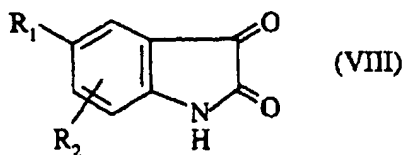
の化合物をFarm. Zh. (Kiev)、1976、5、30~33に記載される方法に従って、臭素のようなハロゲン化剤を用いて式(IV)の化合物に変換する。

式(VI)の化合物は公知であり、特許出願第WO95/18105号に開示されるような公知の方法によって製造される。

【0030】

例えば、式(VI)の化合物は、式：

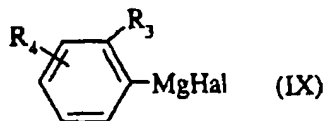
【化12】



[式中、 $R_1$ および $R_2$ は、式(I)の化合物について定義されるとおりである]

の1H-インドール-2,3-ジオン誘導体を、式：

【化13】

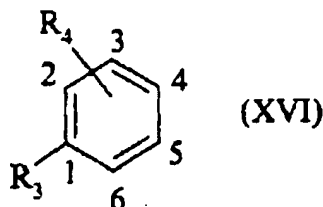


[式中、 $R_3$ および $R_4$ は、式(I)の化合物について定義されたとおりであり、 $Hal$ はハロゲン原子、好ましくは臭素またはヨウ素を表す]  
 の有機マグネシウム誘導体と、テトラヒドロフランまたはジエチルエーテルのよ  
 うな不活性溶媒中、0℃～溶媒の還流温度の温度で反応させることにより製造さ  
 れる。

## 【0031】

$R_3$ が式(I)に定義されているとおりであり、 $R_4$ が水素以外であり、フェニ  
 ルの3または6の位置にある式(VI)の化合物はまた、以下の化合物の式：

## 【化14】



[式中、 $R_3$ は式(I)の化合物について定義されたとおりであり、 $R_4$ はフェニ  
 ルの2または5の位置にある]

をn-ブチルリチウムのようなリチウム誘導体と反応させ、次いで、このように  
 得られたリチウム化中間体は式(VIII)の化合物と反応させて製造すること  
 ができる。反応は、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ヘキサンのような  
 溶媒またはこれらの溶媒の混合物中、-70℃～室温の温度で行われる。

## 【0032】

1H-インドール-2, 3-ジオン誘導体(VIII)は市販で入手可能であ  
 り、またはTetrahedron Letters, 1998, 39, 7679~7682; Tetrahedron Letters, 19  
 94, 35, 7303~7306; J. Org. Chem., 1977, 42 (8), 1344~1348; J. Org. Chem., 19  
 52, 17, 149~156; J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2697~2703; Organic Syntheses  
 , 1925, V, 71~74 ならびにAdvances in Heterocyclic Chemistry, A.R. Katritzky  
 およびA.J. Boulton, Academic Press, New York, 1975, 18, 2~58に記載される方法  
 に従って製造される。

## 【0033】

有機マグネシウム誘導体 (IX) は、当業者にとってよく知られた従来の方法に従って製造される。

式 (VI) の化合物はまた、水素化ナトリウムのような塩基および二硫化ジメチルの存在下、式 (VII) の化合物の空気酸化によって製造可能である。

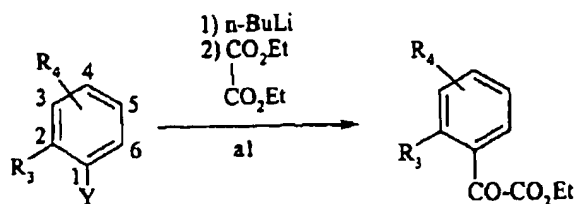
# 【0034】

特に、 $R_3 = (C_1 \sim C_2)$  アルコキシおよび  $R_4 = H$ 、または  $R_3 = R_4 = (C_1 \sim C_2)$  アルコキシ、ただし、 $R_4$  はフェニルの3または6位にあり、 $R_2$  がハロゲン原子以外で、 $R_1$  が式 (I) の化合物について定義されるとおりである式 (VI) の化合物は、スキーム 1 に示される以下の工程によって製造することができる。

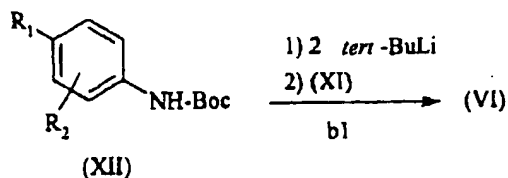
# 【0035】

# 【化15】

スキーム 1



(X):  $R_3 = (C_1 \sim C_2)$  アルコキシ,  $R_4 = H$ ; (XI)  
 $R_3 = R_4 = R_4$  が 3 または 6 位にある  
 $(C_1 \sim C_2)$  アルコキシ;  
 $Y = H$  または  $Br$



# 【0036】

スキーム 1 の段階 a1 で、式 (X) の化合物は最初に、N, N, N', N' - テトラメチレンジアミンのような塩基の不在または存在下、n-ブチルリチウムのようなリチウム誘導体とすべて反応させ、次いで、このように得られたリチウ

ム化中間体をシュウ酸ジエチルと反応させ、式(X I)の化合物を得る。反応は、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、 $-70^{\circ}\text{C}$ ～室温の温度で行われる。

## 【0037】

段階**b 1**で、式(X I I)の化合物は最初に、tert-ブチルリチウムのようなりチウム誘導体2当量とすべて反応させ、次いで、得られたリチウム化中間体を式(X I)の化合物と反応させて、式(V I)の目的化合物を得る。反応は、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフランのような不活性溶媒中、 $-70^{\circ}\text{C}$ ～周囲温度の温度で行われる。

## 【0038】

式(X)の化合物は市販で入手可能であるか、または従来の方法で合成される。

式(X I I)の化合物は、従来の方法に従って、ジ-tert-ブチルジカーボネートと対応するアニリン誘導体の反応により製造される。

式(V I I)の化合物は公知であり、特許出願第WO 95/18105号またはJ. Org. Chem., 1968, 33, 1640~1643に開示されるような公知の方法に従って製造される。

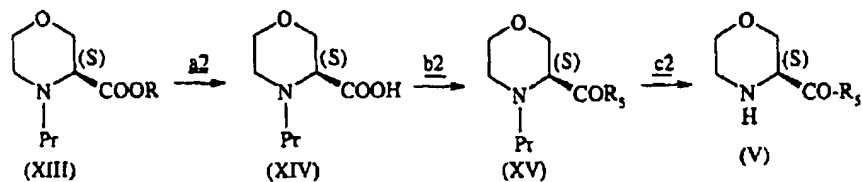
## 【0039】

式(V)の化合物は公知であるか、または公知の方法に従って製造される。したがって、 $R_3$ がエチルアミノ基またはジメチルアミノ基もしくはアゼチジン-1-イル基を表す式(V)の化合物は、下記のスキーム2 [式中、PrがN-保護基、特にベンジルまたはtert-ブトキシカルボニルを表し、Rが( $C_1 \sim C_2$ )アルキルを表す]に従って製造される。

## 【0040】

## 【化16】

スキーム 2



## 【0041】

スキーム1の段階a2で、式(XIII)のエステルは、従来の方法によりエステル化され、式(XIV)の酸が得られる。

段階b2で、酸(XIV)は、従来のペプチドカップリング方法でエチルアミン、ジメチルアミンまたはアゼチジンと反応し、化合物(XV)が生じ、公知の方法により段階c2で脱保護され、式(V)の目的化合物が生じる。

式(XIV)の化合物はまた、従来の方法により、(3S)-モルホリン-3-カルボン酸を保護して製造することもでき、後者は、Bull. Chem. Soc. Jpn. 1987, 60 (8), 2963~2965に記載の方法により製造される。

## 【0042】

R<sub>3</sub>が(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシを表す式(V)の化合物は、様々な公知の方法、特に式(XIII)の化合物の脱保護によって得られる。

式(XIII)のキラル化合物は、J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 1985, 2577~2580に記載される方法によって、(S)-セリンから製造される。

式(I)の光学的に純粋な化合物の製造が望まれる場合、式(II)の光学的に純粋な化合物を、本発明の工程に従って、式(III)の化合物と反応させることが好ましい。

## 【0043】

式(II)の光学的に純粋な化合物は、式(IV)のラセミ化合物を式(V)の光学的に純粋な化合物と反応させて、次いで従来の方法、例えば、結晶化またはクロマトグラフィーでジアステレオ異性体の混合物を分離することにより製造される。

代わりに、式(II)の化合物のジアステレオ異性体を含む混合物は、式(I

II) の化合物と反応させ、そのように得られた式 (I) の化合物のジアステレオ異性体を含む混合物を分離することができる。

【0044】

式 (I) の化合物または式 (II)、(IV)、(V) もしくは (VI) の中間化合物を製造する段階のいずれか1つの間で、当該分子のいずれか1つに存在する、アミン、ヒドロキシルまたはカルボキシル基のような、反応性または敏感な官能基を保護することが必要および/または望ましいだろう。この保護は、1973年にPlenum Pressにより出版されたJ.F.W. McOmieのProtective Groups in Organic Chemistry、1991年にJohn Wiley and Sonsにより出版されたT.W. GreeneおよびP.G.M. WutsのProtective Groups in Organic Synthesisまたは1994年にGeorg Thieme Verlagにより出版されたKocienski P.J.のProtecting Groupsに記載されるような従来の保護基を用いて達成することができる。保護基は、当該の分子の残りの部分に作用しないことが当業者にとって公知である方法を用いて、次の適切な段階で除去してもよい。

【0045】

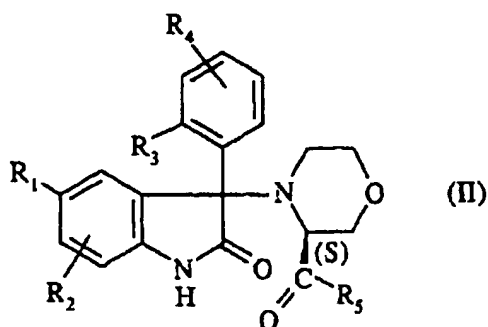
任意に使用されるN-保護基は、例えば、tert-ブトキシカルボニル、フルオレニルメトキシカルボニル、ベンジル、ベンズヒドリリデンまたはベンジロキシカルボニル基のような当業者にとってよく知られた従来のN-保護基である。

【0046】

式 (II) の化合物は新規で、本発明の一部を形成する。

このように、別の観点によれば、本発明の主題は、光学的に純粋な異性体またはジアステレオ異性体の混合物の形態の、式：

【化17】



## 【0047】

[式中:]

- R<sub>1</sub>は、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシ、トリフルオロメチル基またはトリフルオロメトキシ基を表す；
  - R<sub>2</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>4</sub>)アルコキシまたはトリフルオロメチル基を表す；
  - または、R<sub>2</sub>はインドール-2-オン環の6位にあり、R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は一緒になって2価トリメチレン基を表す；
  - R<sub>3</sub>は、ハロゲン原子、ヒドロキシル、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキル、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシまたはトリフルオロメトキシ基を表す；
  - R<sub>4</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルキルまたは(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシを表す；
  - または、R<sub>4</sub>はフェニルの3位にあり、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は一緒になってメチレンジオキシ基を表す；
  - R<sub>5</sub>は、エチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アゼチジン-1-イル基または(C<sub>1</sub>~C<sub>2</sub>)アルコキシを表す]
- の化合物および無機酸または有機酸との塩である。

## 【0048】

式(I I)の化合物の塩類は、塩酸塩、臭化水素酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩または酢酸塩のような式(I I)の化合物の適切な分離または結晶化を可能にする無機酸または有機酸との塩を含む

## 【0049】

上記式 (I) の化合物はまた、1つ以上の水素または炭素原子が、例えばトリチウムまたは炭素14のような放射性同位元素で置換された化合物を含む。そのように放射性同位体で標識された化合物は、調査、代謝または薬物動態研究もしくは受容体リガンドとして生化学的検定法において有用である。

## 【0050】

本発明の化合物は、生化学的研究の主題を構成している。

アルギニンバソプレシン  $V_{1b}$  受容体に対する本発明の式 (I) の化合物の親和性は、Y. De Keyser ら、FEBS Letters、1994、356、215~220に記載される方法を用いて生体外で測定した。この方法は、腺下垂体上に存在する  $V_{1b}$  受容体またはラットもしくはヒトの  $V_{1b}$  受容体を有する細胞膜調製品から、トリチウム化されたアルギニンバソプレシン ( $[^3H]$ -AVP) の置き換えを試験管内で研究することからなる。トリチウム化されたアルギニンバソプレシンの結合の50%を阻害する本発明による化合物の濃度 ( $IC_{50}$ ) は低く、 $10^{-6} \sim 10^{-9} M$  内を変動し、より詳しくは  $10^{-8} M$  である。

## 【0051】

アルギニンバソプレシン  $V_{1a}$  受容体に対する本発明の式 (I) の化合物の親和性は、M. Thibonnier ら、J. Biol. Chem.、1994、269、3304~3310に記載される方法を用いて生体外で測定された。この方法は、ラットもしくはヒトの細胞上に存在する  $V_{1a}$  受容体または、 $V_{1a}$  受容体を有する膜調製品からトリチウム化されたアルギニンバソプレシン ( $[^3H]$ -AVP) の置き換えを試験管内で研究することからなる。式 (I) の化合物の中には、 $10^{-6} \sim 10^{-9} M$  の範囲の、より詳しくは  $10^{-7} M$  の  $IC_{50}$  値を有するアルギニンバソプレシン  $V_{1a}$  受容体への親和性を示すものもある。

## 【0052】

バソプレシン  $V_2$  受容体に対する本発明の式 (I) の化合物の親和性も、研究されている (M. Birnbaumer ら、Nature (Lond.)、1992、357、333~335で記載される方法)。研究された化合物は、 $V_2$  受容体に対する親和性がほとんどないか、

あるいは全くない。

本発明の化合物は、特に医薬組成物の有効成分であり、その毒性は医薬品としての使用に矛盾するものではない。

【0053】

別の観点によれば、本発明は、式(I)の化合物、医薬的に許容されるそれらの溶媒和物および／または水和物の、アルギニンバソプレシンおよび／もしくはそのV<sub>1b</sub>受容体またはV<sub>1b</sub>受容体およびV<sub>1a</sub>受容体の双方が関与するいかなる病状を治療するための医薬品の製造のための使用に関する。

【0054】

別の観点によれば、本発明は、心臓血管系、中枢神経系、腎臓系もしくは胃系および小細胞肺癌、肥満、タイプII糖尿病、インスリン抵抗性、トリグリセリド過剰血症、アテローム性動脈硬化症、クッシング症候群の病状、またはストレスおよび慢性ストレス状態からのいかなる病状を治療するための医薬品の製造における、式(I)の化合物、医薬的に許容されるそれらの溶媒の使用および／または水和物の使用に関する。

【0055】

従って、本発明の化合物はヒトまたは動物において、心臓血管性状態、例えば高血圧症、肺高血圧症、心不全、心筋梗塞または冠状血管痙攣、特に喫煙者における、レイノー病、不安定なアンギナおよびPTCA(経皮経管冠動脈形成)、心臓性虚血、止血(haemostasis)障害；偏頭痛、大脳血管痙攣、大脳出血、大脳浮腫、鬱病、不安、ストレス、強迫障害、恐慌発作、精神病状態または記憶障害のような中枢神経系の状態、例えば；腎血管痙攣、腎皮質壊死のような腎系の状態；胃血管痙攣のような胃系の状態、肝臓の硬変、潰瘍、嘔吐症状、例えば化学療法および麻醉から生じる悪心を含む悪心；糖尿病腎障害のような種々のバソプレッシン-依存性状態の治療または予防に用いることができる。本発明による化合物は、性的行動の障害の治療にも用いることができる；女性において、本発明の化合物は月経困難症または未熟分娩を治療するのに用いることができる。本発明による化合物はまた、小細胞肺癌；低ナトリウム血脳障害；肺性症候、メニエール症候群；緑内障、白内障；肥満；タイプII糖尿病；アテローム性動脈硬化症；クッシ

ング症候群；インシュリン抵抗性；高トリグリセリド血症；または特に腹部手術後の術後治療の治療にも用いることができる。

【0056】

本発明による化合物は、疲労およびその症候群、ACTH-依存性障害、心臓性障害、疼痛、胃空腹における変化、糞便排出（大腸炎、過敏性大腸症候群、クローン病）または酸分泌において、高血糖症、免疫抑制、炎症作用（慢性関節リウマチおよび骨関節症）、多重感染、癌、喘息、乾癬、アレルギーならびに、神経性無食欲症、過食症、気分障害、鬱病、不安、睡眠障害、恐慌状態、恐怖症、強迫観念、疼痛-知覚障害（線維筋痛症）、神経変性障害（アルツハイマー病、パーキンソン病またはハンチントン病）、物質依存、出血性ストレス、筋痙攣または低血糖症のようなすべてのストレス-関連性病理のような様々な神経精神病学的障害の治療または予防に用いることができる。本発明による化合物は、免疫抑制、受精能障害および視床下部下垂体副腎軸の機能不全のような慢性ストレス状態の治療または予防においても用いることができる。

【0057】

本発明による化合物は、精神刺激薬としても用いることができ、環境に対する意識および感情反応性を増加させ、かつそれへの順応を促進する。

上記式（I）の化合物、医薬的に許容されるその溶媒和物および/または水和物は、治療される哺乳類の体重のキログラムあたり0.01～100mgの1日の用量、好ましくは0.1～50mg/kgの1日の用量で用いることができる。ヒトにおいて、用量は治療される患者の年齢または治療のタイプ：予防または治療に応じて1日あたり0.1～4000mg、より詳細には0.5～1000mgの範囲であってもよい。

【0058】

医薬品としてのそれらの使用に関し、式（I）の化合物は通常、1回投与量単位で投与される。該1回投与量単位は、有効成分が1以上の医薬賦形剤と混合されている医薬組成物に製剤化されるのが好ましい。

従って、別の観点に従えば、本発明は有効成分として、式（I）の化合物、医薬的に許容されるその溶媒和物の1つおよび/またはその水和物の1つを含む医

薬組成物に関する。

【0059】

経口、舌下、吸入、皮下、筋内、静脈、経皮、局所または直腸経路から投与するための本発明の医薬組成物において、有効成分は、通常の医薬ビヒクルとの混合物として、動物およびヒトに単位投与量投与の形態で投与される。適切な単位投与量投与の形態は、例えば、錠剤、ゼラチンカプセル、散剤、顆粒剤および経口液剤または懸濁剤のような経口経路による形態、舌下および口腔内投与形態、エアゾール、局所投与形態、インプラント、皮下、筋内、静脈内、鼻腔内または眼球内投与形態および直腸投与形態を含む。

【0060】

固形組成物が錠剤またはゼラチンカプセル剤の形態で調製されるとき、医薬賦形剤の混合物は、微粉末化されたかされていない有効成分に加えられ、その混合物は、希釈剤、例えば乳糖、微結晶セルロース、澱粉またはリン酸二カルシウム、結合剤、例えばポリビニルピロリドンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース、崩壊剤、例えば架橋ポリビニルピロリドンまたは架橋カルボキシメチルセルロース、流動剤 (flow agents) 例えばシリカまたはタルク、沢滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、トリベヘン酸グリセリルまたはステアリルフマル酸ナトリウム塩からなることができる。

【0061】

湿潤剤または界面活性剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80およびポロキサマー188を製剤に添加することができる。

錠剤は様々な技術：直接錠剤化、乾式造粒法、湿式造粒法またはホットメルトで製造できる。

錠剤は、そのまま、または糖衣(例えば、蔗糖で被覆された)もしくは種々のポリマーもしくは他の適当な物質で被覆されてもよい。

【0062】

錠剤は、ポリマーマトリクスを製造することにより、または薄膜を形成するときに特定のポリマーを使用することにより、即時、遅延性または持続性放出を有することができる。

ゼラチンカプセルは、即時、遅延性または持続性（例えば、腸溶性の形態で）放出を有するように、軟質または硬質であってもよく、薄膜で被覆しても、しなくてもよい。

それらは、錠剤用に上記のとおりに製剤化された固形製剤だけでなく、液状または半固形製剤を含むことができる。

シロップ剤またはエリキシル剤の形状の製剤は、甘味剤、好ましくはカロリーなしの甘味剤、防腐剤としてのメチルパラベンおよびプロピルパラベンならびに着香剤および適切な着色剤と共に有効成分を含むことができる。

#### 【0063】

水分散散剤または顆粒剤は、分散剤、湿潤剤またはポリビニルピロリドンのような懸濁化剤との混合物として、ならびに甘味剤または風味相乗剤との混合物として、有効成分を含むことができる。

直腸投与には、直腸の温度で溶ける結合剤、例えばカカオ脂またはポリエチレングリコールと共に調製される座薬が頼みの綱である。

非経口、鼻腔内または眼内適用には、薬理学的に相溶性を有する分散剤および/または可溶化剤、例えば、ポリプロピレングリコールを含む、水性懸濁剤、等張食塩水液または滅菌注射溶液が用いられる。

したがって、静脈経路で注射できる水溶液を調製するために、共溶媒、例えば、エタノールのようなアルコールまたはポリエチレングリコールもしくはポリプロピレングリコールのようなグリコール、およびポリソルベート80またはポロキサマー188のような親水性界面活性剤を使用することができる。筋注ルートにより注射されうる油性溶液を調製するために、有効成分はトリグリセリドまたはグリセリルエーテルで溶解することができる。

#### 【0064】

局所内適用には、クリーム剤、軟膏、ゲル剤、洗眼薬または噴霧剤を用いることができる。

経皮投与には、多層形態または有効成分がアルコール性の溶液中にあるレザバーの形態でのパッチおよび噴霧剤を用いることができる。

吸入による投与には、例えばソルビタントリオレートまたはオレイン酸ならび

にトリクロロフルオロメタン、ジクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、フロン代替物または生物学的に相溶性を有する他のいかなる高圧ガスを含むエアゾールが用いられる；また、散剤の形態の、有効成分のみを含むか、または賦形剤と組み合わせた系も用いることができる。

#### 【0065】

有効成分はシクロデキストリン、例えば、 $\alpha$ -、 $\beta$ -もしくは $\gamma$ -シクロデキストリンまたは2-ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンとの複合体の形態で存在することもできる。

有効成分は、任意に1以上の担体または添加剤と共に、マイクロカプセルまたはマイクロスフィアの形態で製剤化することができる。

慢性治療の場合において用いられる持続性放出の形態のうち、インプラントを用いることができる。これらインプラントは、油性懸濁剤の形態または等張性媒体のマイクロスフィアの懸濁剤の形態で調製することができる。

#### 【0066】

式(I)の有効成分は各1回投与量単位において、予想される1日の用量に適した量で存在する。通常、各1回投与量単位は1回投与量および計画された投与のタイプ、例えば錠剤、ゼラチンカプセル剤等、サッシュ、アンプル、シロップ剤等および点眼剤に従い、1回投与量単位が1日1~4回投与され、有効成分0.1~1000mg、好ましくは0.5~250mgを含むように、適宜調整される。

#### 【0067】

これら1回投与量は平均的な状況の例であるが、より高いまたは低い1回投与量が適当である特定な場合もあり、そのような1回投与量も本発明の一部を形成する。通常の慣例に従い、各患者に適当な1回投与量は投与の方法、該患者の年齢、体重および感応に応じて医者により決定される。

本発明の組成物は、式(I)の化合物、医薬的に許容されるその溶媒和物および/もしくは水和物に加えて、上述の障害または疾患の治療に有用であろう他の有効成分を含むことができる。

#### 【0068】

従って、本発明の別の主題は幾つかの有効成分、そのうち一つは本発明による化合物である、を組み合わせる含む医薬組成物である。

従って、本発明によれば、CRF 受容体への効果を有する化合物と組み合わせる本発明による化合物を含む医薬組成物を製造することができる。

本発明による化合物もまた、獣医学的使用のための組成物を製造するために用いることもできる。

#### 【0069】

以下の製造例および実施例は本発明を例証するが、それを限定するわけではない。

製造例および実施例で、以下の略語が使用される：

エーテル：ジエチルエーテル

イソエーテル：ジイソプロピルエーテル

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

THF：テトラヒドロフラン

DCM：ジクロロメタン

AcOEt：酢酸エチル

DIPEA：ジイソプロピルエチルアミン

TFA：トリフルオロ酢酸

#### 【0070】

Boc：tert-ブトキシカルボニル

Cbz：ベンジルオキシカルボニル

BOP：ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸エステル

PyBOP：ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロリン酸エステル

DCC：1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド

HOBT：1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物

M.p.：融点

AT：室温

B.p.: 沸点

HPLC: 高速液体クロマトグラフィー。

【0071】

プロトン核磁気共鳴スペクトル( $^1\text{H NMR}$ )を、参照として $\text{d}_6$ -DMSOピークを用いて、 $\text{d}_6$ -DMSO中で200 MHzで記録する。化学シフト $\delta$ は、百万分率(ppm)で表す。観測されたシグナルは以下のように表す: s: シングレット; bs: 広いシングレット; d: ダブルット; dd: ダブルダブルット; t: トリプレット; q: カルテット; up: 解析されないピーク; mt: マルチプレット。

質量スペクトルは、値 $\text{MH}^+$ を示す。

【0072】

製造例

式(IV)の化合物の製造

製造例1.1

3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン  
(IV):  $\text{R}_1 = \text{Cl}$ ;  $\text{R}_2 = \text{H}$ ;  $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$ ;  $\text{R}_4 = \text{H}$ ;  $\text{Hal} = \text{Cl}$ 。

A) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

この化合物は、特許出願第95/18105号に開示される方法に従って製造される。2-メトキシフェニルマグネシウムブロマイドの溶液を、35 mlのエーテル中16 gのマグネシウムおよび175 mlのエーテル中124 gの1-プロモ-2-メトキシベンゼン溶液から製造する。この溶液を、アルゴン雰囲気下、250 mlのTHF中、予め水槽で冷却した30 gの5-クロロ-1H-インドール-2,3-ジオン混合物に滴下し、次いで、温度をATまで上昇させる間、混合物を攪拌下に置く。ATで1時間攪拌した後、反応混合物を飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液にゆっくりと注ぎ、THFを真空下で蒸発させる。生じた沈殿物をろ去し、イソエーテルで洗浄する。42 gの期待された生成物が得られ、以下の段階でそのまま用いる。

【0073】

B) 3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

この化合物は、特許出願第95/18105号に開示される方法に従って製造される。  
105 mlのDCM中12.71 gの前段階で得られた化合物の混合物を0℃に冷却し、5.3 mlのピリジンを添加して、次いで、4.9 mlの塩化チオニルを添加する。30分間攪拌した後、水を反応混合物に添加し、DCMを真空下で蒸発させる。生じた沈殿物をろ去し、水で3回、次いでイソエーテルで3回洗浄して、乾燥させる。13.66 gの期待された生成物が得られ、そのまま用いる。

【0074】

#### 製造例1.2

3,6-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV):  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = 6\text{-Cl}$ ;  $R_3 = \text{OCH}_3$ ;  $R_4 = \text{H}$ ;  $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) 6-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンおよび4-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

8.5 mlの塩素を-70℃に冷却された320 mlのDCMに導入し、次いで、60 mlのDCM中24 mlのメチルチオ酢酸エチル溶液を-70℃で20分かけて添加し、混合物を-70℃で15分間攪拌下に置く。続いて、100 mlのDCM中52.64 gの3-クロロ-4-メチルアニリン溶液を-70℃で30分かけて添加し、混合物を-70℃で1時間45分間攪拌下に置く。最後に、41.3 mlのトリエチルアミンを-70℃で添加し、温度をATまで上昇させる間、混合物を、1時間攪拌下に置く。反応混合物を250 mlの水で2回洗浄し、有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残渣を600 mlのエーテルおよび130 mlの2N HClの混合物に取り、混合物をATで72時間攪拌下に置く。不溶物質をろ去し、濾液を静置して分離し、有機相を水で2回洗浄して $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、DCM、次いでDCM/AcOEt (85/15; v/v)混合物で溶出する。得られた混合物をシリカゲルで再度クロマトグラフし、DCM、次いで、DCM/AcOEt (95/5; v/v)混合物で溶出した。2つの異性体が分離される：

1.16 gの6-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンであるより極性の低い異性体を得られ、

0.72 gの4-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-

オンであるより極性の低い異性体を得られる。

【0075】

B) 6-クロロ-5-メチル-1H-インドール-2,3-ジオン

100 ml の四塩化炭素中、前段階で得られた1.16 gの6-クロロ-5-メチル-3-メチルチオ-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンおよび0.681 gのN-クロロスクシンイミドの混合物を還流で1時間加熱する。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を80 mlのTHFおよび20 mlの水の混合物に取り、次いで、還流で16時間加熱する。THFを真空下で蒸発させ、残余水相をAcOEtで抽出し、有機相を水および飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して溶媒を真空下で蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、DCM、次いで、(85/15; v/v)までのDCM/AcOEt混合物の勾配で溶出する。0.793 gの期待された生成物を得られた、M.p. = 264℃。

【0076】

C) 6-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

2-メトキシフェニルマグネシウムブロマイド溶液を1.5 mlのエーテル中0.687 gのマグネシウムおよび7.55 mlのエーテル中5.35 gの1-ブロモ-2-メトキシベンゼン溶液から製造する。この溶液を、アルゴン雰囲気下、14 mlのTHF中、予め水槽で冷却され、前段階で得られた1.4 gの化合物の混合物に滴下し、次いで、混合物を攪拌下に置く一方、温度をATに上昇させる。ATで1時間攪拌した後、反応混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液にゆっくりと注ぎ、THFを真空下で蒸発させ、AcOEtで抽出し、有機相を水および飽和NaCl溶液で洗浄してNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、AcOEtを真空下で蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、DCM、次いで、DCM/MeOH (98/2; v/v)混合物で溶出する。THF/MeOH混合物から結晶化した後、1.6 gの期待された生成物を得られる。M.p. = 266℃。

【0077】

D) 3,6-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

10 mlのDCM中、前段階で得られた1.7 gの化合物の懸濁液を水槽で冷却し、1.4 mlのピリジン、次いで、1.4 mlの塩化チオニルを添加し、混合物をATで攪拌下

に置く。水を反応混合物に添加し、静置して分離した後、有機相を水でpH = 7に洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥して溶媒を真空下で蒸発させる。DCM/イソエーテル混合物から結晶化した後、1.09 gの期待された生成物が得られる。

【0078】

製造例1.3

3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

(IV):  $\text{R}_1 = \text{Cl}$ ;  $\text{R}_2 = 6\text{-CH}_3$ ;  $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$ ;  $\text{R}_4 = \text{H}$ ;  $\text{Hal} = \text{Cl}$

A) 2-(2-メトキシフェニル)-2-オキシ酢酸エチル

270 mlのエーテル中27 gの1-プロモ-2-メトキシベンゼン溶液をアルゴン雰囲気下で $-70^\circ\text{C}$ に冷却し、ペンタン中90 mlの1.6M n-ブチルリチウム溶液を滴下し、次いで混合物を45分間攪拌下に置く。78 mlのシュウ酸ジエチルを素早く添加し、混合物を攪拌下に置き、一方温度をATに上昇させる。ATで1時間攪拌した後、飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液を反応混合物に添加し、静置して分離する。水相をエーテルで抽出し、合わせた有機相を水および飽和 $\text{NaCl}$ 溶液で洗浄して、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。過剰なシュウ酸ジエチルを真空蒸留で除去した(2000 PaでB.p. =  $87^\circ\text{C}$ )。その結果得られた生成物をシリカゲルでクロマトグラフし、DCM/ヘキサン (50/50; v/v)混合物、次いでDCMで溶出する。得られた生成物を真空蒸留で精製する。13 gの期待された生成物が得られる。3 PaでB.p. =  $110^\circ\text{C}$ 。

【0079】

B) 5-クロロ-3-ヒドロキシ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

a) 4-クロロ-3-メチルフェニルカルバミン酸tert-ブチル

50 mlのジオキサン中10 gの4-クロロ-3-メチルアニリンおよび15.26 gのジ-tert-ブチルジカーボネートの混合物をATで24時間攪拌下に置く。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、DCM/ヘキサン混合物の(50/50; v/v)~(70/3; v/v)の勾配で溶出する。5.6 gの期待された生成物が得られ、そのまま用いる。

## 【0080】

b) 45 mlのエーテル中5 gの4-クロロ-3-メチルフェニルカルバミン酸tert-ブチル溶液を、アルゴン雰囲気下で $-70^{\circ}\text{C}$ に冷却し、ペンタン中30 mlの1.5M tert-ブチリチウム溶液を滴下し、混合物を温度を $-10^{\circ}\text{C}$ に上昇させながら1時間攪拌下に置き、 $-10^{\circ}\text{C}$ で1時間45分間攪拌下に置く。反応混合物を $-70^{\circ}\text{C}$ に冷却し、25 mlのTHF中、段階Aで得られた5 gの化合物の溶液を滴下し、温度を $-30^{\circ}\text{C}$ に上昇させながら混合物を1時間、次いで温度をATに上昇させながら一晩攪拌下に置く。飽和 $\text{NH}_4\text{Cl}$ 溶液を反応混合物に添加し、THFを蒸発させ、その結果得られた水相をAcOEtで3回抽出し、有機相を水および飽和 $\text{NaCl}$ 溶液で洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥し、溶媒を部分的に蒸発させて、結晶生成物をろ去する。2.6 gの期待された生成物が得られる。M.p. =  $254\sim 256^{\circ}\text{C}$ 。

## 【0081】

c) 3,5-ジクロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン

20 mlのDCM中、段階Bで得られた1.25 gの化合物の混合物を $0^{\circ}\text{C}$ に冷却し、次いで、0.5 mlのピリジンを追加し、0.47 mlの塩化チオニルを追加して、温度をATに上昇させながら混合物を1時間攪拌下に置く。水およびDCMを反応混合物に添加し、静置して分離した後、有機相を水で4回洗浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥して、溶媒を真空下で蒸発させる。1.4 gの期待された生成物が得られる。

## 【0082】

式(V)の化合物の製造

製造例2.1

(3S)-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド

(V):  $\text{R}_2 = -\text{N}(\text{CH}_3)_2$

A) (S)-N-ベンジルセリン

28.5 mlのベンズアルデヒドを、150 mlの2M NaOH水溶液中30 gの(S)-セリン溶液に滴下し、混合物をATで2時間攪拌下に置く。反応混合物を $4^{\circ}\text{C}$ に冷却し、3 gの水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ添加し、混合物を $4^{\circ}\text{C}$ で1時間、次いでATで1時間攪拌下に置く。反応混合物をエーテルで洗浄し、水相を、10NのHCl溶液を添

加してpH = 6.5に酸性化し、生じた沈殿物をろ去する。水から結晶化した後、20 gの期待された生成物が得られる。

【0083】

B) (3S)-4-ベンジル-5-オキソモルホリン-3-カルボン酸

100 mlの水中、前段階で得られた20 gの化合物の混合物を4℃に冷却し、5 gのNaOHペレットを添加し、次いで、10 mlのモノクロ酢酸クロライドを30分にわたって滴下する。次いで、30 mlの30% (重量/重量) NaOH水溶液を添加し、反応混合物を30℃で2時間加熱する。反応混合物を4℃に冷却し、10NのHCl溶液を添加してpH = 1に酸性化し、生じた沈殿物をろ去する。9 gの期待された生成物が得られる。

【0084】

C) (3S)-4-ベンジル-5-オキソモルホリン-3-カルボン酸のエチルエステル

この化合物は、B. Neisesおよび W. Steglich in *Angew. Chem. Int. Ed. Eng* 1., 1978, 17 (7), 522~524で記載される方法を用いて製造される。

40 mlのDCMおよび2 mlのDMF中、前段階で得られた8 gの化合物の混合物を4℃に冷却し、続いて10 mlのEtOH、1 gの4-ジメチル-アミノピリジンおよび15 gの1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミドを順次添加し、次いで、反応混合物をATで18時間攪拌下に置く。不溶物質をろ去し、濾液を真空下で濃縮する。残渣をDCMに溶解し、不溶物質を再度ろ去する。その結果得られた有機相を5%のKHSO<sub>4</sub>水溶液、5%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、DCM/AcOEt (95/5; v/v)混合物で溶出する。8 gの期待された生成物が得られる。

【0085】

D) (3S)-4-ベンジルモルホリン-3-カルボン酸のエチルエステル

80 mlの無水THF中、前段階で得られた7.8 gの化合物の溶液を窒素雰囲気下4℃に冷却し、THF中22 mlの2Mボラン-ジメチルスルフィド錯体の溶液を添加し、温度をATに上昇させながら反応混合物を攪拌下に置く。ATで3時間攪拌した後、ガス放出が終了するまで水を添加する。THFを真空下で蒸発させ、その結果得られた水相を、NaOHペレットを添加してpH = 10にアルカリ化し、エーテルで抽出し

て、有機相を $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、 $\text{DCM}/\text{AcOEt}$  (99/1; v/v)混合物で溶出する。4.7 gの期待された生成物が得られる。

## 【0086】

## E) (3S)-4-ベンジルモルホリン-3-カルボン酸

7 mlの50%  $\text{NaOH}$ 水溶液を20 mlの $\text{EtOH}$ 中、前段階で得られた4.5 gの化合物の溶液にATで添加し、混合物をATで3時間攪拌下に置く。反応混合物を、濃 $\text{HCl}$ 溶液を添加して、 $\text{pH} = 2$ に酸性化し、混合物を真空下で濃縮する。その結果得られた生成物を次の段階でそのまま用いる。

## 【0087】

## F) (3S)-4-ベンジル-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド

9.81 gのPyBOP、次いで10 mlのDIPEAを、20 mlの $\text{DCM}$ 中、前段階で得られた化合物の混合物にATで添加し、混合物をATで30分間攪拌下に置く。次いで、ジメチルアミンガスを10分間あわ立たせて添加し、混合物をATで18時間攪拌下に置く。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を $\text{AcOEt}$ で抽出し、有機相を5%の $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液、飽和 $\text{NaCl}$ 溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥して溶媒を真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、 $\text{DCM}/\text{MeOH}$  (98/2; v/v)混合物で溶出する。1.85 gの期待された生成物が得られる。

## 【0088】

## G) (3S)-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド

50 mlの $\text{EtOH}$ 中、前段階で得られた1.83 gの化合物および0.09 gの10%パラジウム炭の混合物を $30^\circ\text{C}$ かつ大気圧で水素添加する。触媒をセライト（登録商標）で濾過し、濾液を真空下で濃縮する。1 gの期待された生成物が得られる。

$^1\text{H NMR}$ :  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  (ppm) 2.85: s: 3H; 3.5: s: 3H; 3.2: mt: 2H; 3.3~4.3: up: 4H; 4.6: mt: 1H.

## 【0089】

## 式(II)の化合物の製造

## 製造例3.1

(3S)-4-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イン

ドール-3-イル]-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、ジアステレオ異性体の混合物

(II):  $R_1 = Cl$ ;  $R_2 = H$ ;  $R_3 = OCH_3$ ;  $R_4 = H$ ;

$R_5 = -N(CH_3)_2$ .

製造例1.1で得られた1.75 gの化合物、次いで、0.8 mlのトリエチルアミンを25 mlのDCM中の製造例2.1で得られた化合物0.9 gの溶液にATで添加し、混合物をATで48時間攪拌下に置く。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をAcOEtで抽出し、有機相を5%の $KHSO_4$ 水溶液、5%  $Na_2CO_3$ 水溶液、飽和NaCl溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、DCM/MeOH (98/5; v/v)混合物で溶出する。1.63gの期待された生成物が得られる。

$^1H$  NMR: DMSO- $d_6$ :  $\delta$  (ppm): 2.0~2.8: up: 6H; 3.3: 2s: 3H; 3.4~4.2: up: 7H; 6.4~8.0: mt: 7H; 10.0~10.5: 2s: 1H.

【0090】

製造例3.2および3.3

(3S)-4-[6-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II):  $R_1 = CH_3$ ;  $R_2 = 6-Cl$ ;  $R_3 = OCH_3$ ;  $R_4 = H$ ;  $R_5 = -N(CH_3)_2$

製造例2.1で得られた1.02 gの化合物、次いで0.7 mlのトリエチルアミンを40 mlのDCM中、製造例1.2で得られた0.62 gの化合物の溶液にATで添加し、混合物をATで18時間攪拌下に置く。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をAcOEtで抽出し、有機相を5% $KHSO_4$ 水溶液、5% $Na_2CO_3$ 水溶液、飽和NaCl溶液で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥し、溶媒を真空下で蒸発させる。残渣をアルミナでクロマトグラフし、DCM/MeOH (99/1; v/v)混合物で溶出する。2つの異性体を分離する。

- より極性の低い異性体A: 製造例3.2の化合物、DCM/イソエーテル混合物から結晶化して0.4 gが得られた、M.p. = 237°C.

$\alpha^{25}_D = +106^\circ$  (c = 0.1; クロロホルム).

$^1H$  NMR: DMSO- $d_6$ :  $\delta$  (ppm): 2.1: bs: 3H; 2.5~2.9: 2s: 6H; 3.3~4.2: up: 10H; 6.4: bs: 1H; 6.7: bs: 1H; 6.8: d: 1H; 7.0: t: 1H; 7.2: t: 1H; 7.9:

: d: 1H; 10.2: s: 1H.

-より極性の低い異性体B: 製造例3.3の化合物、DCM/イソエーテル混合物から結晶化して0.73 gが得られた、M.p. = 177℃。

$\alpha^{25}_D = -150^\circ$  (c = 0.1; クロロホルム)。

$^1\text{H NMR}$ : DMSO- $d_6$ :  $\delta$  (ppm): 2.0: s: 3H; 2.2~2.6: 2s: 6H; 3.4: s: 3H; 3.5~3.8: mt: 6H; 4.0: mt: 1H; 6.5: s: 1H; 6.7: s: 1H; 6.8: d: 1H; 7.0: t: 1H; 7.2: t: 1H; 7.8: d: 1H; 10.0: s: 1H.

【0091】

製造例3.4および3.5

(3S)-4-[5-クロロ-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(II):  $R_1 = \text{Cl}$ ;  $R_2 = 6\text{-CH}_3$ ;  $R_3 = \text{OCH}_3$ ;  $R_4 = \text{H}$ ;  $R_5 = \text{-N(CH}_3)_2$

1.13 gのDIPEAを15 mlのDCM中、製造例1.3で得られた1.4 gの化合物および製造例2.1で得られた0.7 gの化合物の混合物に添加し、混合物をATで3時間攪拌下に置く。0.65 gのDIPEAを添加し、混合物をATで48時間攪拌下に置き、沈殿物の生成が観察される。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を5% $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 水溶液に取り、AcOEtで2回抽出し、有機相を水、飽和NaCl溶液で洗浄し、極性最小の化合物である異性体Aに相当する有機相に存在する沈殿物をアルミニウム、DCM/MeOH (95/5; v/v)(製造例3.4の化合物)で濾過する。濾過液をアルミナでクロマトグラフし、DCM/MeOH (95/5)混合物で溶出する。2つの異性体が分離される:

- 極性のより低い異性体A: 製造例3.4の化合物、予め得られた生成物に添加し、DCM/AcOEt/MeOH混合物から結晶化して0.292 gが得られた、M.p. = 230~238℃。

。

$\alpha^{25}_D = +79.6^\circ$  (c = 0.1; クロロホルム)。

-極性のより高い異性体B: 製造例3.5の化合物、0.887 gが得られた。

$\alpha^{25}_D = -100^\circ$  (c = 0.1; クロロホルム)

【0092】

実施例1および2

(3S)-4-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)-スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、異性体Aおよび異性体B

(I):  $R_1 = \text{Cl}$ ;  $R_2 = \text{H}$ ;  $R_3 = \text{OCH}_3$ ;  $R_4 = \text{H}$ ;  $R_5 = -\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ;  $R_6 = 2-\text{OCH}_3$ ;  $R_7 = \text{OCH}_3$

18 mlのDMF中、製造例3.1で得られた1.85 gの化合物の混合物を窒素雰囲気下で4℃に冷却し、油中0.191 gの60% 水素化ナトリウムを添加し、混合物を4℃で30分間攪拌下に置く。次いで、1.02 gの塩化2,4-ジメトキシベンゼンスルホニルを添加し、混合物をATで3時間攪拌下に置く。50 mlの水を反応混合物に添加し、AcOEtで抽出し、有機相を水、飽和NaCl溶液で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥して溶媒を真空下で蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、DCM/MeOH (98/2; v/v)混合物で溶出する。2つの異性体が分離される：

#### 【0093】

- 極性のより低い異性体A：実施例1の化合物、ヘキサンから結晶化して0.437 g得られた、M.p. = 156℃。

$\alpha^{25}_D = +136^\circ$  (c = 0.1; クロロホルム)。

$^1\text{H NMR}$ :  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  (ppm): 2.1~2.7: up: 8H; 2.9: bs: 3H; 3.6~4.2: up+2s: 11H; 6.7: up: 4H; 7.1: t: 1H; 7.3: td: 1H; 7.4: dd: 1H; 7.8: d: 1H; 7.9: d+up: 2H

- 極性のより高い異性体B：実施例2の化合物、DCM/イソエーテル混合物から結晶化して0.7 g得られた、M.p. = 164℃。

$\alpha^{25}_D = -204^\circ$  (c = 0.1; クロロホルム)。

$^1\text{H NMR}$ :  $\text{DMSO}-d_6$ :  $\delta$  (ppm): 2.5: bs: 6H; 3.1~3.7: up+s: 10H; 3.7~4.0: 2s: 6H; 6.5~6.8: 2up: 3H; 6.9: d: 1H; 7.1: t: 1H; 7.3: t: 1H; 7.5: dd: 1H; 7.8: d: 1H; 7.9: d: 1H; 8.1: bs: 1H

#### 【0094】

#### 実施例3

(3S)-4-[6-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)-スルホニル]-3-(2-メトキシフェニル)-5-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメ

チルモルホリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体

(I):  $R_1 = \text{CH}_3$ ;  $R_2 = 6\text{-Cl}$ ;  $R_3 = \text{OCH}_3$ ;  $R_4 = \text{H}$ ;  $R_5 = \text{-N(CH}_3)_2$ ;  $R_6 = 2\text{-OCH}_3$ ;  $R_7 = \text{OCH}_3$

5 mlのDMF中、製造例3.3(異性体B)で得られた0.61 gの化合物の混合物を窒素雰囲気下で4℃に冷却し、油中0.06 gの60%水素化ナトリウムを添加し、混合物をATで30分間攪拌下に置く。次いで、0.36 gの塩化2,4-ジメトキシベンゼンスルホンルを添加し、混合物をATで2時間攪拌下に置く。50 mlの水を反応混合物に添加し、AcOEtで抽出し、有機相を5%Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して溶媒を真空下で蒸発させる。残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、DCM/AcOEt (70/30; v/v)混合物で溶出する。DCM/イソエーテル混合物から結晶化した後、0.33 gの期待された生成物が得られる。M.p. = 159℃。

$\alpha^{25}_D = -226^\circ$  (c = 0.1; クロロホルム)。

<sup>1</sup>H NMR: DMSO-d<sub>6</sub>:  $\delta$  (ppm): 2.0: s: 3H; 2.1~2.9: up: 11H; 3.6~4.0: up: 11H; 6.6: mt: 3H; 6.9: t: 1H; 7.1: t: 1H; 7.9~8.0: mt: 3H

【0095】

#### 実施例4

(3S)-4-[5-クロロ-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)-スルホンル]-3-(2-メトキシフェニル)-6-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-3-イル]-N,N-ジメチルモルホリン-3-カルボキサミド、左旋性異性体

(I):  $R_1 = \text{Cl}$ ;  $R_2 = 6\text{-CH}_3$ ;  $R_3 = \text{OCH}_3$ ;  $R_4 = \text{H}$ ;  $R_5 = \text{-N(CH}_3)_2$ ;  $R_6 = 2\text{-OCH}_3$ ;  $R_7 = \text{OCH}_3$

8 mlのDMF中、製造例3.5(異性体B)で得られた0.875 gの化合物の混合物をアルゴン雰囲気下で0℃に冷却し、油中0.09 gの60%水素化ナトリウムを添加し、混合物を、ガス放出が終了するまで攪拌下に置いた。次いで、0.49 gの塩化2,4-ジメトキシベンゼンスルホンルを添加し、混合物をATで3時間攪拌下に置いた。反応混合物を水に注ぎ、AcOEtで抽出し、有機相を水、飽和NaCl溶液で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥して溶媒を真空下で蒸発させた。残渣をシリカゲルでクロマトグラフし、DCM/MeOH (97/3; v/v)混合物で溶出した。DCM/イソエーテル混合物から結晶化した後、1.02 gの期待された生成物が得られた、M.p. = 215~219℃。

(43)

特表2003-523354

$$\alpha^{23}_0 = -143.4^\circ \quad (c = 0.11; \text{クロロホルム})$$

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/FR 01/00228

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D413/04 A61K31/404 A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. REIDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search centre used)

CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevance to claim No.
A	WO 95 18105 A (SANOFI) 6 July 1995 (1995-07-06) cited in the application claims	1,8-11
A	WO 98 25901 A (SANOFI) 18 June 1998 (1998-06-18) cited in the application claims	1,8-11
A	US 5 397 801 A (JEAN WAGNON ET AL.) 14 March 1995 (1995-03-14) column 21; tables 2A, 3A	1,8-11

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 August 2001

Date of mailing of the international search report

22/08/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5010, Patentstr. 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Van Blijlen, H

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 01/00228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9518105 A	06-07-1995	FR 2714378 A	30-06-1995
		EP 0687251 A	20-12-1995
		JP 8507092 T	30-07-1996
		US 5594023 A	14-01-1997
		US 5773612 A	30-06-1998
WO 9825901 A	18-06-1998	FR 2757157 A	19-06-1998
		AU 5488498 A	03-07-1998
		BR 9713925 A	21-03-2000
		EP 0950047 A	20-10-1999
		JP 2000509723 T	02-08-2000
		NO 992878 A	10-08-1999
		US 6090818 A	18-07-2000
US 5397801 A	14-03-1995	FR 2665441 A	07-02-1992
		FR 2679903 A	05-02-1993
		US 5338755 A	16-08-1994
		US 5481005 A	02-01-1996
		US 5578633 A	26-11-1996
		AT 129236 T	15-11-1995
		AU 5047393 A	13-01-1994
		AU 645585 B	20-01-1994
		AU 8147891 A	06-02-1992
		CA 2048139 A	01-02-1992
		DE 69113911 D	23-11-1995
		DE 69113911 T	28-03-1996
		EP 0469984 A	05-02-1992
		ES 2080922 T	16-02-1996
		FI 913614 A,B	01-02-1992
		HU 59669 A	29-06-1992
		HU 219351 B	28-03-2001
		IE 912696 A	12-02-1992
		IL 99012 A	23-07-1996
		IL 114934 A	04-08-1996
		JP 4234361 A	24-08-1992
		KR 211434 B	02-08-1999
		NO 175254 B	13-06-1994
		NZ 239182 A	26-07-1995
		NZ 248566 A	26-07-1995
		PT 98476 A,B	29-05-1992
		ZA 9106031 A	29-04-1992
		AT 163289 T	15-03-1998
		AU 691223 B	14-05-1998
		AU 1154195 A	04-05-1995
		AU 658664 B	27-04-1995
		AU 2475892 A	02-03-1993
		BR 9205336 A	16-11-1993
		CA 2093221 A,C	03-02-1993
		CA 2206776 A	03-02-1993
		CZ 9300682 A	19-01-1994
		DE 69224450 D	26-03-1998
		DE 69224450 T	30-07-1998
		DK 526348 T	23-11-1998
		EP 0526348 A	03-02-1993
		ES 2117038 T	01-08-1998
		FI 931476 A	01-04-1993
		FI 980175 A	27-01-1998
		NO 9303013 A	18-02-1993

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

page 1 of 2

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/FR 01/00228

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5397801 A		HK 1008741 A	14-05-1999
		HU 68927 A	28-08-1995
		HU 9500474 A	30-10-1995
		IL 102703 A	18-03-1997
		IL 117592 A	11-04-1999

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	識別記号	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 1/16		A 6 1 P 1/16	
3/04		3/04	
3/06		3/06	
3/10		3/10	
5/00		5/00	
9/00		9/00	
9/04		9/04	
9/10		9/10	
	1 0 1		1 0 1
9/12		9/12	
11/00		11/00	
11/06		11/06	
13/12		13/12	
15/08		15/08	
17/06		17/06	
19/02		19/02	
25/00		25/00	
25/06		25/06	
25/14		25/14	
25/16		25/16	
25/22		25/22	
25/24		25/24	
25/28		25/28	
27/06		27/06	
27/12		27/12	
29/00	1 0 1	29/00	1 0 1
35/00		35/00	
37/04		37/04	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
// C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW

(72)発明者 ワノン, ジャン

フランス、エフ-34000 モンベリエ、ル  
ハミュー デュ ラ ラウツ、リュ デ  
ギャラクシ、90

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC54 DD06 EE01

4C086 AA01 AA02 BC73 GA07 GA09

MA01 MA04 MA05 MA13 MA17

MA23 MA35 MA37 MA41 MA43

MA52 MA55 MA57 MA58 MA59

MA60 MA63 MA66 NA14 ZA02

ZA11 ZA12 ZA33 ZA36 ZA42

ZA45 ZA59 ZA66 ZA68 ZA75

ZA81 ZA89 ZA96 ZB09 ZB11

ZB13 ZB15 ZB26 ZB32 ZC03

ZC33 ZC35 ZC42